

[SYMBOL] European Patent Office

Publication number: 0 308 843
A2

EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application No.: 88115299.5

Int. Cl.: C07D 471/08, A61K 31/435,
//(C07D471/08,221:00,221:00)

Application date: 17/09/88

Priority: 24/09/87 DE 3732094

Publication of Application:
29/03/89 Patent sheet 89/13Named contracting states:
BE CH DE FR GB IT LI NL SEApplicant: BASF Aktiengesellschaft
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen (DE)Inventor: Lubisch, Wilfried, Dr.
Mollstrasse 13

D-6800 Mannheim 1 (DE)

Inventor: Binnig, Fritz, Dr.

Raiffeisenstrasse 31

D-6701 Fussgoenheim (DE)

Inventor: Von Philipsborn, Gerda, Dr.

Naechstenbacher Weg 35

D-6940 Weinheim (DE)

Bispidine derivative as a class III anti-arrhythmic.

Formula 1 bispidine

[DIAGRAM]

where

R, R¹ and R³ are the same or different and represent H, C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy and

when

O

↓

Y = -C-,

R² represents C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-acetyl and -NR⁴R⁵, where R⁴ and R⁵ are C₁-C₄-alkyl and represent C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-acetyl and -NR⁹R¹⁰ when

O

↓

Y = -C-NH-,

Where NR⁹ represents C₁-C₄-alkyl and R¹⁰ represents H or C₁-C₄-alkyl and R² can also be NO₂ and NH₂ when X = CH₂.X represents -CH₂-, -C(O)- or -C(R⁶)OR⁷- (where R⁶ represents H, C₁-C₄-alkyl and R⁷ represents H, C₁-C₄-alkyl and

[DIAGRAM]

with R⁸ representing H, C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy),

Y can be -C(O)- or -CONH- and

Z can be , C₁-C₄-alkyls, which are unsaturated and/or can be branched, as well as their physiologically digestible salts.

Bispidine derivatives as a class III anti-arrhythmic

The invention concerns new bispidine derivatives, the medicine contained within them and their use in manufacturing a class III anti-arrhythmic (Vaughn Williams).

The anti-arrhythmics are divided into 4 groups for reasons of Vaughn Williams's classification: 1.) sodium antagonists, 2.) adrenergic beta receptor blockers, 3.) potassium canal inhibitors, 4.) calcium antagonists.

Bispidine derivatives are known as anti-arrhythmics (Peter C. Ruenitz and Corwin M. Mokler, J. Med. Chem., 22, 1142 (1979), EP-A-62 199; DE-A-27 26 571) They belong largely to the (Vaughn Williams) class I of sodium antagonists on the basis of their effective mechanism. Ambasilide (EP-A-62 199) however demonstrates a class III effect.

Class III anti-arrhythmics are often preferred in therapy, as they are effective against arrhythmia which resists other forms of therapy. Class III anti-arrhythmics promote delay in the QT stretch in ECG, without affecting the PQ duration and without a strong drop in the heart frequency.

Such anti-arrhythmics are laid out for example in EP-A-164 165, EP-A-178 874 and EP-A-158 775.

It has now been discovered that formula 1 bispidine derivatives

[DIAGRAM]

where

R , R^1 and R^3 are the same or different and represent H, C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy and

when

O

↓

$Y = -C-$,

R^2 represents C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-acetyl and -NR⁴R⁵, where R^4 and R^5 are C₁-C₄-alkyl and represent C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-acetyl and -NR⁹R¹⁰ when

O

↓

$Y = -C-NH-$,

Where NR⁹ represents C₁-C₄-alkyl and R¹⁰ represents H or C₁-C₄-alkyl and R² can also be NO₂ and NH₂ when X = CH₂.

X represents -CH₂-, -C(O)- or -C(R⁶)OR⁷- (where R⁶ represents H, C₁-C₄-alkyl and R⁷ represents H, C₁-C₄-alkyl and

[DIAGRAM]

with R⁸ representing H, C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy),

Y can be -C(O)- or -CONH- and

Z can be , C₁-C₄-alkyls, which are unsaturated and/or can be branched, as well as their physiologically digestible salts have superior qualities.

R³ is preferably hydrogen, X -CH₂- and -CO-, Y -CONH- and Z methylene.

The inventive reagents can be produced for example according to the following reaction plans A to C:

[DIAGRAM: Reaction plan A]

The N-monobenzylbispidine from DE-A 27 26 571 is shifted to amide according to the normal methods using a correspondingly substituted benzoylchloride, the benzyl groups split hydrogenating and the remaining secondary amino groups are shifted to the end product I with a reagent

[DIAGRAM]

where R, R¹ and Z have the above meaning and A represents an exit group. The exit group A, which exits via the nucleophile, can be, for example, a chlorine or bromine atom, a methoxy or ethoxy group, a residual oxisuccinimide, 1-imidazolyl or ethoxycarbonyloxy.

[DIAGRAM: Reaction plan B]

This is one of the several possibilities for producing general formula 1 reagents with a carbamide grouping (cf. Houben-Weyl, Meth. D. org. Ch., 4th edition, E4, pg. 334ff). With reagents I made in this way, the residual benzyl can be exactly substituted with the residual R and R¹.

[DIAGRAM: Reaction plan C]

N, N- dibenzylbispidone is partially debenzylised (cf. Example 28), benzylised as above (A) and then transferred to a general formula 1 reagent. The residual benzyl can be exchanged again here for another residue

[DIAGRAM]

and the carbonyl group can be e.g. reduced with sodium boranate or with a Grignard reagent and the remaining hydroxyl group can be esterified or etherified using the normal methods.

If R² shows a primary or secondary amino group in these various synthesis possibilities, this can for example protect against acetylation and further hydrolytically divide depending on further molecule shifts.

If necessary, the bispidine derivatives concerned are transferred to the acid addition salt of a physiologically digestible acids. A compilation of normal physiologically digestible acids can be seen in the Fortschritte der Arzneimittelforschung (advances of medical research) 1966, Birkhaeuser Verlag, Bd. 10, pgs. 224 to 285, Germany, Switzerland.

It is known that the acid addition salts are generally produced through mixing free bases or their solutions with the corresponding acid or their solutions in an organic solvent, for example a low alcohol such as methanol, ethanol or propanol; or a low ketone such as acetone, methylethylketone or methylisobutylketone, or an ether such as diethylether, tetrahydrofurane or dioxane. Mixes of the above solutions can be used to better separate the crystals. Moreover, pharmaceutically justifiable diluted acid addition salt solutions of formula I bispidine derivatives are produced by dissolving free bases into a diluted acid solution.

The invention concerns additional therapeutic methods for topical and above all systematic use, which include a reagent of formula I to normal catalysts or flux as

biocatalysts, and the use of a reagent to formula I to produce a medicine, in particular an anti-arrhythmic.

The new reagents have, as the study below shows, a good class III anti-arrhythmic effect:

Animals used in the test were male and female Pirbright white guinea pigs within the weight range of 300 – 500gr. The anaesthetic used was 1.5g/kg of urethane i.p. Substances were administered intravenously. The II. limb lead was used to measure the ECG lead times and the heart frequency. The measuring quantities are the QT and PQ lines and the heart frequency. Between 4 and 6 animals were used per dosage. Criteria for class III effect are an increase in the QT length in comparison to the values before the substance was added. PQ increases and strong heart decreases are used as exclusion criteria. The ED 20% is calculated from the linear relationship between the log dose (mg/kg) of the substance and the relative extension of the QT length ($\Delta\%$).

Table 1

Anti-arrhythmic class III effect in guinea pigs after intravenous application	
Example no.	Extension of QT length ED 20% (mg/kg) Mean
2	4.6
21	2.6
23	2.4
26	3.6
Ambasilide	6.3
D-Sotalol	3.6

The substances according to the invention (table 1) are, in view of the QT extension, considered to be more effective than the anti-arrhythmic ambasilide and to an extent as the known class III anti-arrhythmic D-Sotalol (Clin. Sci. 69, 631-636 (1985); J. Cardiovascul. Pharmacol., 6, 1132-1141 (1984)).

The new substances are suitable for the treatment of arrhythmia, which are otherwise resistant to therapy, in particular, they reduce ventricular tachycardia, which occurs after myocardial infarction and relies on a "re-entry" mechanism (Lit. Cardiac Arrhythmia Ed. P. Brugada, H.J.J. Wellens, Futura Publishing Co., Mount Kisko, New York 1987).

Therapeutic methods or preparations are produced with the normal fluid or solid catalysts or flux and the pharmaceutical technical auxiliary materials used in the normal way and corresponding to the required application method and a suitable dosage, usually by mixing the biocatalysts with the catalysts and auxiliary materials normally found in such preparations.

The medicine can be administered orally, para-orally or topically. The current preparations are e.g. tablets, film tablets, coated tablets, capsules, pills, powder, solutions or suspensions, infusions or injection solutions as well as pastes, ointments, gels, creams, lotions, poudrage, solutions or emulsions and sprays.

The therapeutic methods can include the reagents to be used according to the invention in local use in 0.0001 to 1% concentrations, preferably in 0.001 to 1% concentrations. For systematic use, a single dose of 0.1 to 20mg per kg weight per day

in one or more doses is recommended (0.1 to 4mg per kg weight para-orally and 1 to 20mg per kg weight orally), depending on the type and severity of the illness.

Normally, the pharmaceutical technical auxiliary materials used for local use are e.g. alcohol, ethanol, isopropanol, oxethylised ricinus oil or oxethylised hydrated ricinus oil, polyacrylic acid, glycerinmonostearate, paraffin oil, vaseline, lanolin, polyethylene glycol, stearates such as ethoxylised fat alcohol. The materials used for systematic use are lactose, propylene glycol and ethanol, starch, talc, polyvinylpyrrolidone. If necessary, an anti-oxidant can be added to the preparations, i.e. tocopherol such as butylised hydroxyanisol or butylised hydroxytoluol or flavours, stabilisers, emulsifiers, bleaching agents etc. This requires that all pharmaceutical ingredients used by the manufacturer are not toxicologically damaging and are tolerated by the catalysts used.

Example 1

3-(4-Acetaminobenzoyl)-7-benzyl-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

80.2g (0.24 mol) of 3-(4-Acetaminobenzoyl)-7-benzyl-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan is dissolved in 500ml of anhydrous tetrahydrofuran and cooled using ice. 23.5g (0.3 mol) of acetyl chloride is then added, dissolved in 50ml of tetrahydrofuran, and then 48.6g (0.48 mol) of triethylamin is added at room temperature. The solution is left overnight to settle. The solution is then constricted by vacuum. The residue is absorbed in water and extracted (x 3) using methylene chloride. The united organic phases are washed with water, dried and constricted in the vacuum. Result: 78.1g, M.P.: 208°C.

Example 2

7-benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonanhydrochloride

5g (23 mmol) of monobenzyl bispidine is dissolved in 100ml methylene chloride and mixed with 20ml of 2 M NaOH. When cooling with ice and allowing to settle for a long period, 4.9g (28 mmol) of 4-chlorbenzoylchloride, dissolved in 10ml of methylene chloride is added. The solution is left to settle for 1 hour, then diluted with water and the methylene chloride phase is isolated, which is later washed again with water, dried and mixed with ether HCl. The oil obtained crystallises to acetic ester/ether. Result: 4.9g, M.P.: 166°C (x2HCl).

The following reagents are produced by the analogue example 2:

3. 7-benzyl-3-(2-methoxybenzoyl)-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonanhydrochloride, M.P.: 162°C (xHCl)
4. 7-benzyl-3-(2-chlorbenzoyl)-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 266°C (x2HCl).
5. 7-benzyl-3-(4-dimethylaminobenzoyl)-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, M.P.: 66°C (x2HCl)
6. 7-benzyl-3-(4-methoxybenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 119°C (xHCl)
7. 7-benzyl-3-(4-cyanbenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 170°C (x2HCl)
8. 7-benzyl-3-(2-methylbenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 243°C (xHCl)

9. 7-benzyl-3-(4-brombenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 166°C (x2HCl)
10. 7-benzyl-3-(4-methylbenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 133°C (x2HCl)
11. 7-benzyl-3-(4-fluorbenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 133°C (x2HCl)
12. 7-benzyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 89°C

Example 13

3-(3-aminobenzoyl)-7-benzyl-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

10g (46 mmol) is dissolved in 100ml methylene chloride and mixed with 20ml 2 M sodium hydroxide. When cooling with ice and allowing to settle, 9g (48.5 mmol) of 3-nitrobenzoylchloride, dissolved in 30ml of methylene chloride, is added. The solution is left to settle for 1 hour and then the organic phase is separated, which is then washed with water, dried and constricted in the vacuum. 11.5g of 7-benzyl-3-(3-nitrobenzoyl)-3.7-diabicyclo[3.3.1]nonan is obtained.

10.5g (28.8 mmol) of this nitro derivative is dissolved in 250ml of methanol, mixed with 0.5g platinum/carbon (5%) and hydrated until all hydrogen is absorbed. The catalyst is then filtered and the filtrate is constricted in the vacuum. The residue is dissolved in methylene chloride, washed with sodium chloride and water, dried and mixed with ether HCl. An oil is isolated, which crystallises to acetone. Result: 9.75g, M.P. 235°C (x2HCl).

The following are produced by analogue example 13:

14. 3-(4-amino-2-chlorbenzyl)-7-benzyl-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 213°C (x2HCl)
15. 3-(2-aminobenzoyl)-7-benzyl-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 178°C

Example 16

3-(4-aminobenzoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3.7-diabicyclo[3.3.1]nonan

78.0g (0.21 mol) of 3-(4-acetaminobenzoyl)-7-benzyl-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (cf. example 1) is dissolved in 1.3l of methanol and mixed with 3.0g of palladium/carbon (10%). It is hydrated for equimolar hydrogen use. The reaction mixture is filtered and the filtrate constricted in the vacuum. Crystallised 3-(4-acetaminobenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan is obtained. Result: 59g, M.P.: 186 to 189°C.

5.0g of this product is dissolved together with 3.6g (17.5 mmol) of 4-chlorbenzylbromide and 5ml triethylamine in 100ml of methanol and left for 60 hours at 25°C. It is then constricted in the vacuum and the residue dissolved in methylene chloride. The organic phase is washed with 2 M sodium chloride and water, dried and constricted in the vacuum. 6.6g of 3-(4-acetaminobenzoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan is obtained. M.P.: 181°C.

6.6g (16 mmol) of the above product is dissolved in 50ml of methanol and mixed with 60ml of 0.1 M sodium chloride. This is heated at 100°C for 3 hours. The resulting precipitate is isolated and re-crystallised to toluol/ethanol. Result: 2.3g. M.P.: 255°C.

The following reagents from 3-(4-acetaminobenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan are made by analogue example 16:

17. 3-(4-aminobenzoyl)-7-(3-cinnamyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 194°C (x2HCl)
18. 3-(4-aminobenzoyl)-7-(2-phenylethyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 167°C
19. 3-(4-aminobenzoyl)-7-(2,6-dichlorbenzyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 213°C

Example 20

7-benzyl-3-(methansulphonylamido)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

At 5-10°C, add 1.9g (16.4 mmol) methansulphonylchloride to 5.0g (14.9 mmol) of 3-(4-aminobenzoyl)-7-benzyl-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, which has been dissolved in 50ml of pyridine. This is left for 16 hours to settle at the current temperature. The reaction mixture is cast into 200ml water, where the product separates, and is then removed from the water through decanting. The resulting product is crystallised to acetic ester. Result: 4.1g, 172°C.

Example 21

7-benzyl-3-(4-methylphenylcarbamoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

2.6g (0.012 mol) of monobenzylbispidine, 1.6g (0.012 mol) of 4-methylphenylisocyanate and 0.25ml of triethylamin are dissolved in 25ml of ligroin and are warmed to the backflow temperature. The resulting precipitate is isolated and re-crystallised to ligroin/2-propanol. Result: 2.5g, M.P.: 157°C.

The following reagents from monobenzylbispidine are made by example 21:

22. 7-benzyl-3-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 161°C
23. 7-benzyl-3-(4-chlorophenylcarbamoyl)-3.7-(2-phenylethyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, M.P. 175°C
24. 7-benzyl-3-(phenylcarbamoyl)-3.7-dichlorbenzyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, oil

Example 25)

3-(4-aminophenylcarbamoyl)-7-benzyl-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

5.2g (24 mmol) of monobenzylbispidine, 3.95g (24 mmol) of 4-nitrophenylisocyanate and 0.50ml of triethylamin are added to 50ml of Ligroin and then warmed for 1 hour at the backflow temperature. The resulting precipitate is isolated and re-crystallised to methanol/isopropanol. Result: 6.7g.

5.6g (14.7 mmol) of the resulting nitro reagent is placed in 100ml methanol, mixed with 0.6g platinum/carbon (5%) and hydrated at RT and 1 bar. This is then filtered and the filtrate constricted in the vacuum. Result: 4.5g, M.P.: 77°C.

Example 26

3-(phenylcarbamoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan

18.7g (55.7 mmol) of 7-benzyl-3-(phenylcarbamoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]nonan is dissolved in 170ml of methanol and 30ml of pure acetic acid. 1.1g of palladium/carbon (10%) is mixed in and hydrated at room temperature for equimolar hydrogen use. This is then filtered and the filtrate is alkalised with sodium hydroxide and constricted in the vacuum. The residue is extracted (x 3) with methylene chloride. The arising organic phase is dried and constricted in the vacuum. This is then crystallised to acetic ester. Result: 8.7g.

3.5g (14.3 mmol) of the resulting amine, 3.2g (20.0 mmol) of 4-chlorbenzylchloride and 5ml of triethylamine are dissolved in 50ml of methanol and left to settle at room temperature for 60 hours. It is then heated for 2 hours at 60°C. The reaction mixture is then made into a weak alkali with sodium hydroxide and constricted in the vacuum. The residue is extracted (x 3) with methylene chloride, the organic phase is dried, and constricted in the vacuum. The solution is then crystallised to acetic ester. Result: 2.0g, M.P.: 161°C.

Analog example 26 produces:

27. 7-(4-nitrobenzyl)-3-(phenylcarbamoyl)-3.7-dichlorbenzyl)-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, M.P.: 187°C (xHCl)

Example 28

7-benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon

32.0g (0.1 mol) of 3.7-dibenzyl-3.7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon is mixed with 1g palladium/carbon (10%) and hydrated for equimolar hydrogen use. This is then filtered and the filtrate is constricted in the vacuum. This produces 14.1g of 3-benzyl-3.7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon. M.P.: 110°C.

14.0g (60.9 mmol) of the above product is dissolved in 100ml of 100ml methylene chloride, mixed with 100ml of 2 M sodium hydroxide and cooled with ice. 16.0g (91.3 mmol) of 4-chlorbenzoylchloride is dissolved in methylene chloride, dripped and left for a further 3 minutes. The organic phase is separated, washed with sodium hydroxide and water, dried and constricted in the vacuum. Result: 22g, M.P.: 154°C (xHCl).

Example 29

7-benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3.7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonol

14.2g (38.5 mmol) of the ketone made in example 28 is dissolved in 150ml of methanol and mixed in portions to 1.5g (39.5 mmol) of sodium borohydride. The solution is left for 1 hour at RT to settle and 70ml of 1 M hydrochloric acid is added in drops. The solution is constricted in the vacuum, the residue dissolved in methylene chloride, washed with sodium hydroxide and water, then dried and constricted. Result: 14 g, M.P.: 167°C.

Example 30**7-benzyl-3-(4-chlorobenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-9-nonylbenzoate**

3.0g (8.1 mmol) of the above alcohol is dissolved in 50ml of pyridine. At 5-10°C, drop a solution of 2.3g (16.2 mmol) of benzoylchloride into 30ml of pyridine. Leave this overnight to settle. Dilute the reaction mixture with 500ml of water and extract (x 2) with CH₂Cl₂. The organic phase is washed with water, dried and constricted. The residue is re-crystallised to acetic ester. Result: 2.0g, M.P.: 165°C.

Example 31**7-benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon**

11.3g (49.1 mmol) of 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon is dissolved in 100ml methylene chloride and mixed with 100ml of 2 M sodium hydroxide. At 0°C, a solution of 13.7g (73.7 mmol) of 4-nitrobenzoylchloride is dropped into 30ml of methylene chloride and left for 1 hour. The organic phase is separated, washed with water, dried and constricted. The residue is re-crystallised to acetone. 10.5g is produced, M.P.: 138°C.

Example 32**7-benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonol**

15.0g (39.6 mmol) of the ketone produced in example 31 is dissolved in 150ml of methanol. At room temperature, steadily add 1.5g (39.6 mmol) of sodium borohydride and leave for 1 hour. Then, drop 50ml of 2 M hydrochloric acid into the solution and leave for 2 hours at room temperature, then constrict the mixture in the vacuum. The residue is divided between methylene chloride and sodium hydroxide, the organic phase separated, again with sodium hydroxide, then washed with water, dried and constricted. It is crystallised to acetic ester and 11.5g is produced, M.P.: 210°C.

Example 33**7-benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonylbenzoate**

4.0g (10.5 mmol) of the alcohol produced in example 32 is dissolved in 50ml of pyridine. At 5-10°C, 3.0g (21 mmol) of benzoylchloride is dropped in and the solution is left for 3 hours at room temperature. The reaction mixture is then diluted using 500ml of water and extracted (x 2) with ether. The organic phase is washed (x 2) with water, dried and constricted. The resulting residue is crystallised to acetic ester. 3.8g is produced, M.P.: 180°C.

Example 34**3-(4-aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonylbenzoate**

3.8g (7.8 mmol) of the ester produced in example 33 is dissolved in 250ml of methanol with platinum/carbon and hydrated at room temperature. This is then filtered and the filtrate is constricted in the vacuum. By crystallising the residue to acetic ester, 1.1g is produced, M.P.: 99°C.

Through catalytic hydration, analogue example 34 produces:

35. 3-(4-aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-9-nonon, M.P.: 235°C (xHCT)
36. 3-(4-aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-9-nonol, M.P.: 232°C (x2HCT)

Example 37**7-benzyl-3-(4-chlorobenzoyl)-ethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-9-nonol**

At room temperature, drop a solution of 5.0g (13.6 mmol) of 7-benzyl-3-(4-chlorobenzoyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-9-nonon (example 28) and 50ml of anhydrous tetrahydrofuran into the Grignard reagent of 0.7g (27.2 mmol) of magnesium and 3.4g of ethylbromide. Leave for 1 hour, then hydrolyse with 50ml water and less than 2 M hydrochloric acid. The mixture is constricted in the vacuum. The residue is divided between methylene chloride and 2 M sodium hydroxide, the organic phase separated, washed again with 2 M sodium hydroxide and water, dried and constricted. Result: 3.4g, M.P.: 72°C.

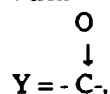
Claims**1. Formula 1 bispidine**

[DIAGRAM]

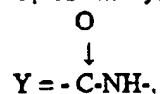
where

R, R¹ and R³ are the same or different and represent H, C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy and

when



R² represents C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-acetyl and -NR⁴R⁵, where R⁴ and R⁵ are C₁-C₄-alkyl and represent C₁-C₄-alkyl, halogen or C₁-C₄-alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-acetyl and -NR⁹R¹⁰ when



Where NR⁹ represents C₁-C₄-alkyl and R¹⁰ represents H or C₁-C₄-alkyl and R² can also be NO₂ and NH₂ when X = CH₂.

X represents $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OR}^7-$ (where R^6 represents H, C_1 - C_4 -alkyl and R^7 represents H, C_1 - C_4 -alkyl and

[DIAGRAM]

with R^8 representing H, C_1 - C_4 -alkyl, halogen or C_1 - C_4 -alkoxy),

Y can be $-\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{CONH}-$ and

Z can be, C_1 - C_4 -alkyls, which are unsaturated and/or can be branched, as well as their physiologically digestible salts.

2. Bispidine derivatives according to claim 1, characterised by the fact that Y shows the $-\text{CONH}-$ rest.

3. Medicine, which contains a bispidine derivative according to claim 1 as a catalyst alongside the normal auxiliary materials.

4. Medicine for topical use, which contains between 0.0001 and 1 by weight % of a bispidine derivative according to claim 1 alongside the normal auxiliary materials.

5. Medicine for para-oral use, which contains between 5mg and 200mg per single dose a bispidine derivative according to claim 1 alongside the normal auxiliary materials.

6. Medicine for oral use, which contains between 50mg and 1000mg per single dose a bispidine derivative according to claim 1 alongside the normal auxiliary materials.

7. Use of a reagent according to claim 1 for the production of medicine.

8. Use of a reagent according to claim 1 for the production of a class III (Vaughn Williams) anti-arrythmic.

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 308 843
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 88115299.5

(51) Int. Cl. 4: **C07D 471/08 , A61K 31/435 ,**
/(C07D471/08,221:00,221:00)

(22) Anmeldetag: 17.09.88

(30) Priorität: 24.09.87 DE 3732094

US 4,959,373

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.03.89 Patentblatt 89/13

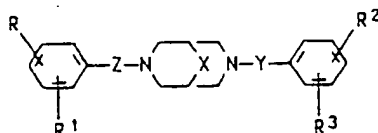
(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: **Lubisch, Wilfried, Dr.**
Mollstrasse 13
D-6800 Mannheim 1(DE)
Erfinder: **Binnig, Fritz, Dr.**
Ralfeisenstrasse 31
D-6701 Fussgoenheim(DE)
Erfinder: **Von Phillipsborn, Gerda, Dr.**
Naechstenbacher Weg 35
D-6940 Weinheim(DE)

(54) Bispidinderivate als Klasse III-Antiarrhythmika.

(57) Bispidinderivate der Formel I



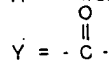
I.

worin

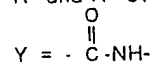
R, R¹ und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy bedeuten,

und

R² wenn



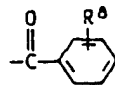
ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁴R⁵ bedeutet, wobei R⁴ und R⁵ C₁-C₄-Alkyl darstellen, und wenn



ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR³R¹⁰ bedeuten, wobei R³ C₁-C₄-Alkyl und R¹⁰ H oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten, und R², wenn nicht X = CH₂ ist, auch NO₂ und NH₂ sein kann.

X -CH₂-, -C(O)- oder -C(R⁶)OR⁷- (worin R⁶ H, C₁-C₄-Alkyl und R⁷ H, C₁-C₄-Alkyl und

EP 0 308 843 A2



bedeuten, mit R^8 in der Bedeutung von H, C_1 - C_4 -Alkyl, Halogen oder C_1 - C_4 -Alkoxy),

Y -C(O)- oder -CONH- und

Z C_1 - C_4 -Alkylen, welches olefinisch ungesättigt und/oder verzweigt sein kann, bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Bispidinderivate als Klasse III-Antiarrhythmika

Die Erfindung betrifft neue Bispidinderivate, sie enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung, zur Herstellung von Antiarrhythmika der Klasse III nach Vaughan-Williams.

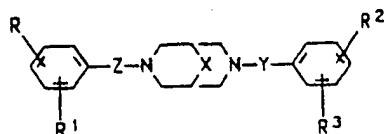
Die Antiarrhythmika lassen sich auf Grund der Klassifizierung von Vaughan-Williams in 4 Gruppen einteilen: I. Natrium-Antagonisten, II. adrenerge β -Rezeptorenblocker, III. Kalium-Kanal-Hemmstoffe, IV. Calcium-Antagonisten.

Bispidinderivate sind als Antiarrhythmika bekannt (Peter C. Ruenitz und Corwin M. Mokler, J. Med. Chem., 22, 1142 (1979), EP-A-62 199; DE-A-27 26 571). Sie gehören aufgrund ihres Wirkungsmechanismus zum größten Teil als Natrium-Antagonisten zur Klasse I nach Vaughan-Williams. Ambasilide (EP-A-62 199) weist dagegen zusätzlich eine Klasse-III-Wirkung auf.

Antiarrhythmika der Klasse III sind in der Therapie oft vorzuziehen, da sie bei sonst therapieresistenten Arrhythmien wirken. Klasse-III-Antiarrhythmika führen zu Verlängerung der QT-Strecke im EKG, ohne die PQ-Dauer zu beeinflussen und ohne stärkere Herzfrequenzsenkung.

Solche sind bekannt beispielsweise aus EP-A-164 165, EP-A-178 874 und EP-A-158 775.

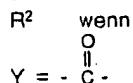
Es wurde nun gefunden, daß Bispidinderivate der Formel I



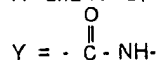
I.

worin

R, R¹ und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy bedeuten, und

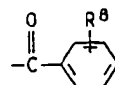


ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁴R⁵ bedeutet, wobei R⁴ und R⁵ C₁-C₄-Alkyl darstellen, und wenn



ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁹R¹⁰ bedeuten, wobei R⁹ C₁-C₄-Alkyl und R¹⁰ H oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten, und R², wenn nicht X = CH₂ ist, auch NO₂ und NH₂ sein kann,

X -CH₂-, -C(O)- oder -C(R⁶)OR⁷- (worin R⁶ H, C₁-C₄-Alkyl und R⁷ H, C₁-C₄-Alkyl und



bedeuten, mit R⁸ in der Bedeutung von H, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy).

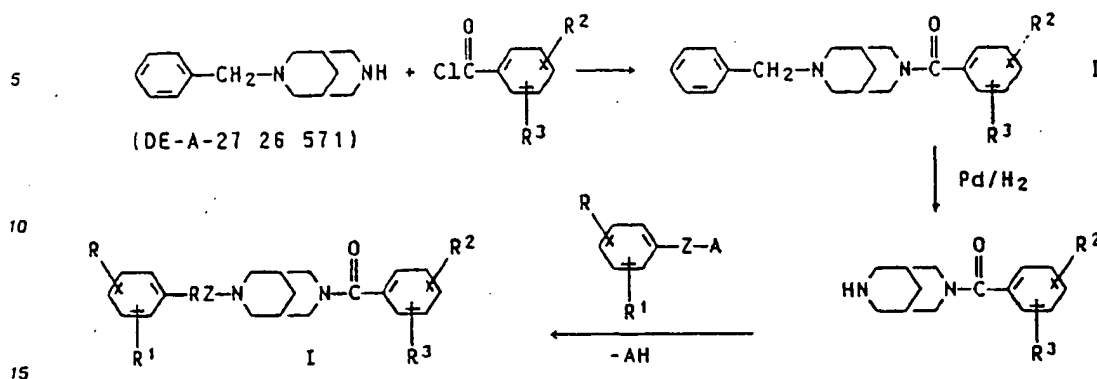
Y -C(O)- oder -CONH- und

Z C₁-C₄-Alkylen, welches olefinisch ungesättigt und/oder verzweigt sein kann, bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze überlegene Eigenschaften besitzen.

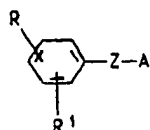
R³ ist bevorzugt Wasserstoff, X -CH₂- und -CO-, Y -CONH- und Z Methylen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise nach den folgenden Reaktionsschemata A bis C hergestellt werden:

Reaktionsschema A:

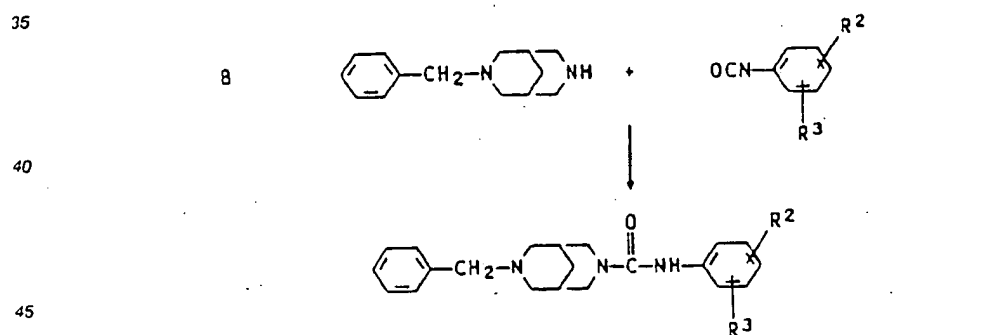


Das aus der DE-A 27 26 571 bekannte N-Monobenzylbispidin wird nach üblichen Methoden mit einem entsprechend substituierten Benzoylchlorid zum Amid umgesetzt, die Benzylgruppe hydrierend abgespalten und die entstandene sekundäre Aminogruppe mit einer Verbindung



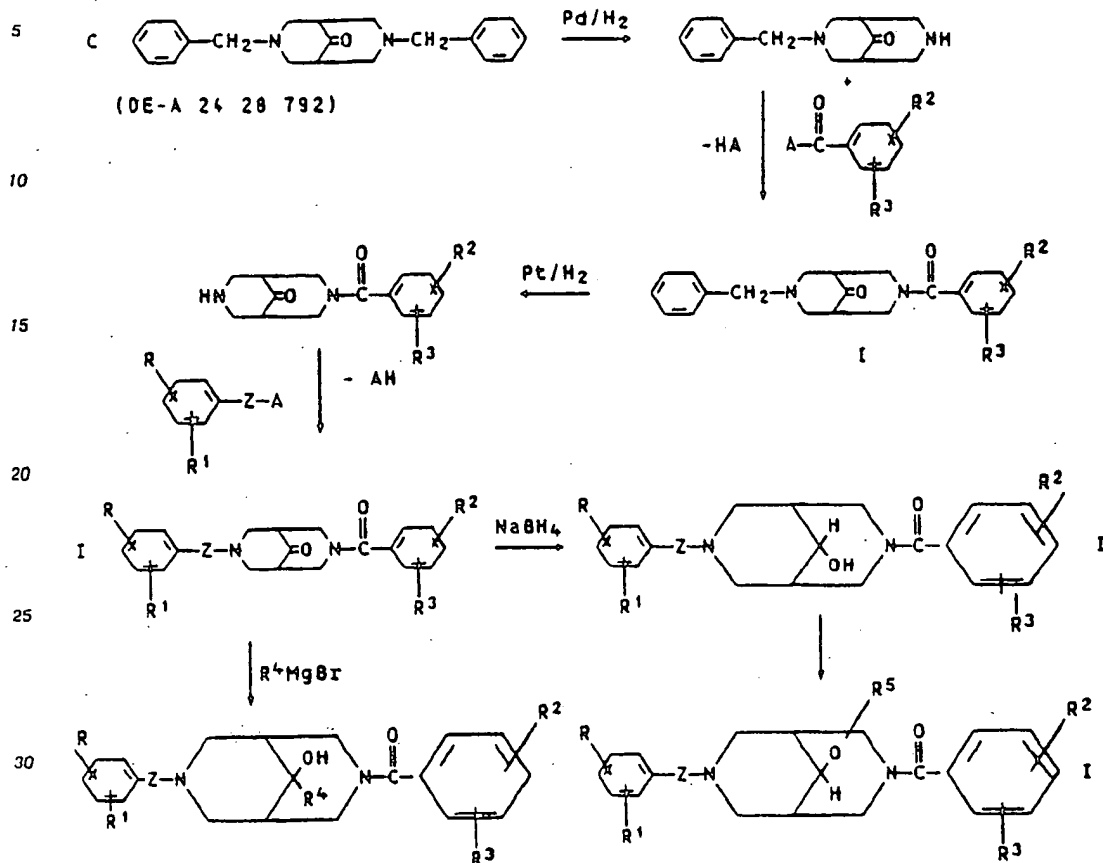
worin R, R' und Z die oben angegebene Bedeutung haben und A eine Austrittsgruppe darstellt, zum Endprodukt I umgesetzt. Die Austrittsgruppe A, die sich durch Nukleophile verdrängen läßt, kann beispielsweise sein ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe, ein Oxisuccinimid-, 1-Imidazolyl- oder Ethoxycarbonyloxyrest.

Reaktionsschema B:

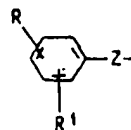


Dies ist eine von mehreren Möglichkeiten zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einer Harnstoffgruppierung (vgl. Houben-Weyl, Meth. d. org. Ch., 4. Auflage, E4, S. 334ff). Bei der so erhaltenen Verbindung I, kann genau wie oben unter A beschrieben, der Benzylrest durch die Reste R und R' substituiert sein.

Reaktionsschema C:



35 N,N'-Dibenzylbispidon wird partiell debenzyliert (vgl. Bsp. 28), wie oben bei A benzyliert und damit bereits in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt. Hier kann nun wieder der Benzylrest gegen einen anderen Rest



ausgetauscht werden, und die Carbonylgruppe kann z.B. mit Natriumborant oder mit einer Grignard-Verbindung reduziert und die entstandene Hydroxylgruppe nach üblichen Methoden verestert oder verethert werden.

50 Falls bei den verschiedenen Synthesemöglichkeiten R^2 eine primäre oder sekundäre Aminogruppe darstellt, kann diese beispielsweise durch Acetylierung geschützt und die Acetylgruppe nach weiteren Umsetzungen am Molekül hydrolytisch wieder abgespalten werden.

Gegebenenfalls werden die so erhaltenen Bispidinderivate in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Eine Zusammenstellung üblicher physiologisch verträglicher Säuren

55 kann aus Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224 bis 285, Deutschland, Schweiz entnommen werden.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen

Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, oder einem niederen Keton, wie Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon, oder einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können pharmazeutisch vertretbare wäßrige Lösungen von Säure-Additionsverbindungen der Bispindinderivate der Formel I durch Auflösen der freien Basen in einer wäßrigen Säurelösung hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft weiter therapeutische Mittel zur topischen und vor allem systemischen Anwendung, die eine Verbindung der Formel (I) neben üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln als Wirkstoff enthalten, und die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere eines Antiarrhythmikums.

Die neuen Verbindungen besitzen, wie der folgende Versuch zeigt, eine gute antiarrhythmische Klasse-III-Wirkung:

Als Versuchstiere dienen männliche und weibliche Pirbright-white-Meerschweinchen im Gewicht von 300 bis 500 g. Die Narkose erfolgt mit 1,5 g/kg Urethan i.p. Die Substanzen werden intravenös appliziert. Zur Messung der EKG-Leitungszeiten und der Herzfrequenz wird die II. Extremitätenableitung registriert. Meßgrößen sind die QT- und die PQ-Strecken und die Herzfrequenz. Pro Dosis werden 4 bis 6 Tiere eingesetzt. Kriterium für Klasse-III-Wirkung ist Zunahme der QT-Dauer im Vergleich zu den Werten vor Substanzgabe. PQ-Zunahme und starke Herzfrequenzabnahme dienen als Ausschlußkriterien. Aus der linearen Beziehung zwischen log Dosis (mg/kg) der Substanz und der relativen Verlängerung der QT-Dauer (Δ %) wird die ED 20 % berechnet.

Tabelle 1

Antiarrhythmische Klasse-III-Wirkung beim Meerschweinchen nach intravenöser Applikation.	
Beispiel Nr.	Verlängerung der QT-Dauer ED 20 % [mg/kg] Mittelwert:
2	4,6
21	2,6
23	2,4
26	3,6
Ambasilide	6,3
D-Sotalol	3,6

Die erfindungsgemäßen Substanzen (Tabelle 1) sind hinsichtlich QT-Verlängerung wirksamer als das Antiarrhythmikum Ambasilide und zum Teil auch dem als Klasse-III-Antiarrhythmikum bekannten D-Sotalol (Clin. Sci., 69, 631-636 (1985); J. Cardiovascul. Pharmacol., 6, 1132-1141 (1984)) überlegen.

Die neuen Substanzen eignen sich daher zur Behandlung sonst therapieresistenter Arrhythmien, insbesondere beseitigen sie ventrikuläre Tachykardien die nach Myokard-Infarkt auftreten und auf einem "re-entry"-Mechanismus beruhen (Lit. Cardiac Arrhythmia Ed. P. Brugada, H.J.J. Wellens, Futura Publishing Co., Mount Kisco, New York 1987).

Die Herstellung der therapeutischen Mittel oder Zubereitungen erfolgt mit den üblichen flüssigen oder festen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den in üblicher Weise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen, entsprechend der gewünschten Applikationsart und mit einer zur Anwendung geeigneten Dosierung, in üblicher Weise, beispielsweise durch Vermischen des Wirkstoffes mit den an sich in solchen Präparaten üblichen festen und flüssigen Träger- und Hilfsstoffen.

Die Mittel können peroral, parenteral oder topisch verabreicht werden. Derartige Zubereitungen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen, Infusions- oder Injektionslösungen sowie Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Lösungen oder Emulsionen und Sprays.

Die therapeutischen Mittel können die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen bei lokaler Anwendung in 0,0001 bis 1 %iger Konzentration, bevorzugt in 0,001 bis 0,1 %iger Konzentration und bei systemischer Anwendung vorzugsweise in einer Einzeldosis von 0,1 bis 20 mg pro kg-Gew. und zwar parenteral 0,1 bis 4 und oral 1 bis 20 mg pro kg Körpergewicht, enthalten und täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Üblicherweise verwendete pharmazeutisch technische Hilfsstoffe sind beispielsweise für die lokale Anwendung Alkohole, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl oder oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Glycerinmonostearat, Paraffinöl, Vaseline, Wollfett, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Stearat sowie ethoxylierter Fettalkohol, für die systemische Anwendung Milchzucker, Propylenglykol und Ethanol, Stärke, Talk, Polyvinylpyrrolidon. Den Präparaten kann gegebenenfalls ein Antioxidationsmittel, beispielsweise Tocopherol sowie butyliertes Hydroxyanisol oder butyliertes Hydroxytoluol oder geschmacksverbessernde Zusätze, Stabilisierungsmittel, Emulgiermittel, Bleichmittel usw. zugesetzt werden. Voraussetzung ist, daß alle bei der Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen verwendeten Stoffe toxikologisch unbedenklich und mit den verwendeten Wirkstoffen verträglich sind.

Beispiel 1

3-(4-Acetaminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

80,2 g (0,24 mol) 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (vgl. EP 62 199) wurden in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit Eis gekühlt. Dazu tropfte man 23,5 g (0,3 mol) Acetylchlorid, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, und anschließend bei Raumtemperatur noch 48,6 g (0,48 mol) Triethylamin. Man ließ alles über Nacht rühren. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 78,1 g, Schmp.: 208 °C.

Beispiel 2

7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonanhydrochlorid

5 g (23 mmol) des Monobenzylbispidins wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml 2 M NaOH versetzt. Bei Eiskühlung und kräftigem Rühren tropfte man 4,9 g (28 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid, gelöst in 10 ml Methylenchlorid, zu. Man ließ 1 h rühren, verdünnte mit Wasser und isolierte die Methylenchlorid-Phase, die danach noch mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit etherischem HCl versetzt wurde. Das erhaltene Öl kristallisierte aus Essigester/Ether. Ausbeute 4,9 g, Schmp. 166 °C (x2HCl).

Analog Beispiel 2 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

3. 7-Benzyl-3-(2-methoxybenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonanhydrochlorid, Schmp. 162 °C (xHCl).
4. 7-Benzyl-3-(2-chlorbenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 266 °C (x2HCl).
5. 7-Benzyl-3-(4-dimethylaminobenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 66 °C (x2HCl).
6. 7-Benzyl-3-(4-methoxybenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 119 °C (xHCl).
7. 7-Benzyl-3-(4-cyanobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 170 °C (x2HCl).
8. 7-Benzyl-3-(2-methylbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 243 °C (xHCl).
9. 7-Benzyl-3-(4-brombenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 166 °C (x2HCl).
10. 7-Benzyl-3-(4-methylbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 133 °C (x2HCl).
11. 7-Benzyl-3-(4-fluorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp.: 133 °C (x2HCl).
12. 7-Benzyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan, Schmp. 89 °C.

Beispiel 13

3-(3-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

10 g (46 mmol) Monobenzylbispidin wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml 2 M Natronlauge versetzt. Bei Eiskühlung wurden unter Rühren 9 g (48,5 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid, gelöst in 30 ml Methylenchlorid zugetropft. Man ließ 1 h rühren und trennte die organische Phase ab, die

anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und in Vakuum eingeeengt wurde. Man erhielt 11,5 g 7-Benzyl-3-(3-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.

10,5 g (28,8 mmol) dieses Nitro-Derivats wurden in 250 ml Methanol gelöst, mit 0,5 g Platin/Kohle (5 %ig) versetzt und bis zur vollständigen Wasserstoffaufnahme hydriert. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat in Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid gelöst, mit 2 M Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und mit etherischem HCl versetzt. Man isolierte ein Öl, das aus Aceton kristallisierte. Ausbeute 9,75 g, Schmp.: 235 °C (x2HCl).

Analog Beispiel 13 wurden hergestellt:

14. 3-(4-Amino-2-chlorbenzyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 213 °C (x2HCl).

15. 3-(2-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 178 °C.

Beispiel 16

3-(4-Aminobenzoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

78,0 g (0,21 mol) 3-(4-Acetaminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (vgl. Beispiel 1) wurden in 1,3 l Methanol gelöst und mit 3,0 g Palladium/Kohle (10 %ig) versetzt. Man hydrierte bis zum equimolaren Wasserstoffverbrauch. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat in Vakuum eingeeengt. Man erhielt das kristalline 3-(4-Acetaminobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan. Ausbeute 59 g, Schmp. 186 bis 189 °C.

5,0 g (17,4 mmol) dieses Produktes wurden zusammen mit 3,6 g (17,5 mmol) 4-Chlorbenzylbromid und 5 ml Triethylamin in 100 ml Methanol gelöst und 60 h bei 25 °C gerührt. Anschließend engte man im Vakuum ein und löste den Rückstand in Methylenchlorid. Die organische Phase wurde mit 2 M Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 6,6 g 3-(4-Acetaminobenzoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp. 181 °C.

6,6 g (16 mmol) des obigen Produktes wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit 60 ml 0,1 M Natronlauge versetzt. Man erwärmte 3 h auf 100 °C. Der dabei entstehende Niederschlag wurde isoliert und aus Toluol/Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 2,3 g, Schmp.: 255 °C.

Analog Beispiel 16 wurden folgende Verbindungen aus 3-(4-Acetaminobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan hergestellt:

17. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-(3-cinnamyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 194 °C (x2HCl).

18. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-(2-phenylethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 167 °C.

19. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-(2,6-dichlorbenzyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 213 °C.

Beispiel 20

7-Benzyl-3-(methansulfonylamido)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

Zu 5,0 g (14,9 mmol) des 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonans, das in 50 ml Pyridin gelöst wurde, tropfte man bei 5 bis 10 °C 1,9 g (16,4 mmol) Methansulfonylchlorid. Es wurde noch 16 h bei der Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 200 ml Wasser gegossen, wobei sich das Produkt abschied, das durch Abdekantieren vom Wasser befreit wurde. Das erhaltene Produkt wurde aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 4,1 g, Schmp. 172 °C.

Beispiel 21

7-Benzyl-3-(4-methylphenylcarbamoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

2,6 g (0,012 mol) Monobenzylbispidin, 1,6 g (0,012 mol) 4-Methylphenylisocyanat und 0,25 ml

Triethylamin wurden in 25 ml Ligroin gelöst und 1 h auf Rückflußtemperatur erwärmt. Der entstandene Niederschlag wurde isoliert und aus Ligroin/2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,5 g, Schmp.: 150 °C.

Analog Beispiel 21 wurden folgende Verbindungen aus Monobenzylbispidin hergestellt:

22. 7-Benzyl-3-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 161 °C.

23. 7-Benzyl-3-(4-chlorphenylcarbamoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 175 °C.

24. 7-Benzyl-3-(phenylcarbamoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan, Öl.

10 Beispiel 25

3-(4-Aminophenylcarbamoyl)-7-benzyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan

15 5,2 g (24 mmol) Monobenzylbispidin, 3,95 g (24 mmol) 4-Nitrophenylisocyanat und 0,50 ml Triethylamin wurden in 50 ml Ligroin zusammengegeben und anschließend für 1 h auf Rückflußtemperatur erwärmt. Man isolierte den entstandenen Niederschlag und kristallisierte aus Methanol/Isopropanol um. Ausbeute: 6,7 g.

20 5,6 g (14,7 mmol) der so erhaltenen Nitro-Verbindung wurden in 100 ml Methanol aufgenommen, mit 0,6 g Platin/Kohle (5 %ig) versetzt und bei RT und 1 bar hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Ausbeute 4,5 g, Schmp.: 77 °C.

Beispiel 26

25

3-(Phenylcarbamoyl)-7-(4-chlorbenzyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan

30 18,7 g (55,7 mmol) 7-Benzyl-3-(phenylcarbamoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonans wurden in 170 ml Methanol und 30 ml Eisessig gelöst. Man versetzte mit 1,1 g Palladium/Kohle (10 %ig) und hydrierte bei Raumtemperatur bis zum equimolaren Wasserstoffverbrauch. Anschließend wurde filtriert, das Filtrat mit Natronlauge alkalisiert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde 3x mit Methylenchlorid extrahiert. Die so erhaltene organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingengt. Man kristallisierte aus Essigester um. Ausbeute 8,7 g.

35 3,5 g (14,3 mmol) des so erhaltenen Amins, 3,2 g (20,0 mmol) 4-Chlorbenzylchlorid und 5 ml Triethylamin wurden in 50 ml Methanol gelöst und für 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erwärmte man für 2 h auf 60 °C. Das Reaktionsgemisch wurde danach mit Natronlauge schwach alkalisch gestellt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde 3x mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingengt. Man kristallisierte aus Essigester um. Ausbeute 2,0 g, Schmp.: 161 °C.

Analog Beispiel 26 wurde hergestellt:

27. 7-(4-Nitrobenzyl)-3-(phenylcarbamoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp. 187 °C (xHCl)

45

Beispiel 28

7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon

50

32,0 g (0,1 mol) 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon wurden in 250 ml Methanol gelöst, mit 1 g Palladium/Kohle (10 %ig) versetzt und bis zum equimolaren Wasserstoffverbrauch hydriert. Man filtrierte anschließend und engte das Filtrat im Vakuum ein. Man erhielt 14,1 g 3-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon. Schmp. 110 °C.

55

14,0 g (60,9 mmol) des so erhaltenen Produkts wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst, mit 100 ml 2 M Natronlauge versetzt und eisgekühlt. Man ließ 16,0 g (91,3 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid, in Methylenchlorid gelöst, zutropfen und weitere 3 min rühren. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Ausbeute: 22 g, Schmp.: 154 °C (xHCl).

Beispiel 29

7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonol

5

14,2 g (38,5 mmol) des nach Beispiel 28 erhaltenen Ketons wurden in 150 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 1,5 g (39,5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Man ließ noch 1 h bei RT rühren und tropfte dann 70 ml 1 M Salzsäure zu. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 14 g. Schmp.:

10 167 °C.

Beispiel 30

15

7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]-9-nonylbenzoat

3,0 g (8,1 mmol) des obigen Alkohols wurden in 50 ml Pyridin gelöst, bei 5 bis 10 °C tropfte man eine Lösung aus 2,3 g (16,2 mmol) Benzoylchlorid in 30 ml Pyridin zu. Man ließ über Nacht rühren. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 500 ml Wasser verdünnt und 2 x mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 2,0 g, Schmp.: 165 °C.

25 Beispiel 31

7-Benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon

30 11,3 g (49,1 mmol) 7-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 100 ml 2 M Natronlauge versetzt. Bei 0 °C tropfte man eine Lösung aus 13,7 g (73,7 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 30 ml Methylenchlorid zu und ließ noch 1 h rühren. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 10,5 g, Schmp. 138 °C.

35

Beispiel 32

40 7-Benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonol

15,0 g (39,6 mmol) des nach Beispiel 31 erhaltenen Ketons wurden in 150 ml Methanol gelöst. Bei Raumtemperatur gab man 1,5 g (39,6 mmol) Natriumborhydrid portionsweise zu und ließ noch 1 h rühren. Danach tropfte man 50 ml 2 M Salzsäure zu, ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren und engte das Gemisch im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Natronlauge verteilt, die organische Phase separiert, nochmals mit Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man kristallisierte aus Essigester und erhielt 11,5 g, Schmp.: 210 °C.

50 Beispiel 33

7-Benzyl-3-(4-nitrobenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonylbenzoat

55 4,0 g (10,5 mmol) des nach Beispiel 32 erhaltenen Alkohols wurden in 50 ml Pyridin gelöst. Bei 5 bis 10 °C tropfte man 3,0 g (21 mmol) Benzoylchlorid zu und ließ bei Raumtemperatur noch 3 h rühren. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 500 ml Wasser verdünnt und 2 x mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde noch 2 x mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene

Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert. Man erhielt 3,8 g, Schmp.: 180 °C.

Beispiel 34

3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonylbenzoat

3,8 g (7,8 mmol) des nach Beispiel 33 erhaltenen Esters wurden in 250 ml Methanol gelöst, mit 0,1 g Platin/Kohle (5 %) und bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus Essigester erhielt man 1,1 g, Schmp.: 99 °C.

Analog Beispiel 34 wurden durch katalytische Hydrierung hergestellt:

35. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon, Schmp.: 235 °C (xHCl).

36. 3-(4-Aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nanol, Schmp. 232 °C (x2HCl).

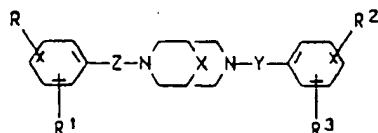
Beispiel 37

7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-9-ethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nanol

Zu der Grignard-Verbindung aus 0,7 g (27,2 mmol) Magnesium und 3,4 g Ethylbromid in Ether tropfte man bei Raumtemperatur eine Lösung aus 5,0 g (13,6 mmol) 7-Benzyl-3-(4-chlorbenzoyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-9-nonon (Bsp. 28) und 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Man ließ 1 h rühren und hydrolysierte anschließend mit 50 ml Wasser und wenig 2 M Salzsäure. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und 2 M Natronlauge verteilt, die organische Phase abgetrennt, nochmals mit 2 M Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 3,4 g, Schmp.: 72 °C.

Ansprüche

1. Bispindinderivate der Formel I

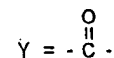


worin

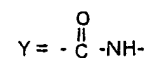
R, R¹ und R³ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy bedeuten,

und

R² wenn

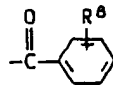


ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁴R⁵ bedeutet, wobei R⁴ und R⁵ C₁-C₄-Alkyl darstellen, und wenn



ist, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -CN, C₁-C₄-Alkoxy, -NHSO₂CH₃, -CF₃, NH-Acetyl und -NR⁹R¹⁰ bedeuten, wobei R⁹ C₁-C₄-Alkyl und R¹⁰ H oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten, und R², wenn nicht X = CH₂ ist, auch NO₂ und NH₂ sein kann,

X -CH₂-, -C(O)- oder -C(R⁶)OR⁷- (worin R⁶ H, C₁-C₄-Alkyl und R⁷ H, C₁-C₄-Alkyl und



- 5 bedeuten, mit R^6 in der Bedeutung von H, C_1 - C_4 -Alkyl, Halogen oder C_1 - C_4 -Alkoxy).
 Y $-C(O)-$ oder $-CONH-$ und
 Z C_1 - C_4 -Alkylen, welches olefinisch ungesättigt und/oder verzweigt sein kann,
 bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.
- 10 2. Bispidinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Y den Rest $-CONH-$ darstellt.
3. Arzneimittel, das neben üblichen Hilfsstoffen als Wirkstoff ein Bispidinderivat nach Anspruch 1 enthält.
4. Arzneimittel zur topischen Anwendung, das 0,0001 bis 1 Gew.% eines Bispidinderivates nach Anspruch 1 neben üblichen Hilfsstoffen enthält.
- 15 5. Arzneimittel zur parenteralen Anwendung, das pro Einzeldosis 5 bis 200 mg eines Bispidinderivates nach Anspruch 1 neben üblichen Hilfsstoffen enthält.
6. Arzneimittel zur oralen Anwendung, das pro Einzeldosis 50 bis 1000 mg eines Bispidinderivates nach Anspruch 1 neben üblichen Hilfsstoffen enthält.
7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 20 8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Antiarrhythmikums der Klasse III nach Vaughan-Williams.

25

30

35

40

45

50

55